



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 JUIN 2021

anidulafungine
ECALTA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des candidoses invasives chez les patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge comme chez l'adulte.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La candidose invasive est un syndrome relativement courant chez les nouveau-nés et les enfants. Elle est associée à une morbidité et à une mortalité importantes. Chez l'enfant à partir de 1 mois, les candidoses invasives ressemblent à celles de l'adulte. Elles sont d'importantes causes d'infections nosocomiales chez les patients traités avec des cathéters centraux à demeure, chez les enfants souffrants d'hémopathies malignes et chez les patients recevant des greffes de cellules souches hématopoïétiques ou dans le cadre de transplantation d'organes solides.

Le traitement repose actuellement sur les trois classes d'antifongiques disponibles pour le traitement des candidoses invasives :

- les polyènes : amphotéricine B liposomale (AMBISOME) disposant d'une AMM chez l'enfant en cas d'insuffisance rénale développée sous amphotéricine B ou d'altération préexistante et persistante de la fonction rénale ;

- les échinocandines : caspofungine (CANCIDAS) disposant d'une AMM à partir de 12 mois et micafungine (MYCAMINE) disposant d'une AMM chez l'enfant y compris nouveau-né uniquement si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée ;

- les azolés : fluconazole (TRIFLUCAN) disposant d'une AMM chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents, âgés de 0 à 17 ans et voriconazole (VFEND) disposant d'une AMM chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

Le choix de l'antifongique dépend de plusieurs facteurs : l'efficacité des molécules, l'écologie, la gravité du tableau clinique, le terrain sous-jacent (fonction rénale, hépatique...), les localisations infectieuses associées (SNC, œil, os...), une prophylaxie antifongique antérieure ou en cours.

Place du médicament

Chez les patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans, dans la majorité des cas, le fluconazole reste le traitement de référence. ECALTA (anidulafungine) constitue un moyen thérapeutique supplémentaire au regard des autres thérapies disponibles chez les patients pédiatriques dès l'âge de 1 mois non neutropéniques atteints de candidoses invasives.

Chez les patients neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans, comme chez l'adulte neutropénique, ECALTA (anidulafungine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en raison du faible niveau de preuve d'efficacité au regard des alternatives disponibles.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Traitement des candidoses invasives chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à 18 ans.
SMR	IMPORTANT chez les patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans. INSUFFISANT chez les patients neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles chez l'adulte démontrant une différence de quantité d'effet modeste par rapport au fluconazole essentiellement chez des patients non neutropéniques ayant des infections à <i>Candida albicans</i>, - des données limitées disponibles (étude de phase IIIb) chez les enfants, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance similaire à celui décrit chez l'adulte, mais avec une fréquence plus élevée d'événements indésirables hépatiques, - de l'absence d'étude comparative versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant,. La spécialité ECALTA (anidulafungine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités à base de fluconazole (ASMR V) dans la prise en charge des patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans.
ISP	ECALTA (anidulafungine) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans, dans la majorité des cas, le fluconazole reste le traitement de référence. ECALTA (anidulafungine) constitue un moyen thérapeutique supplémentaire au regard des autres thérapies disponibles chez les patients pédiatriques dès l'âge de 1 mois non neutropéniques atteints de candidoses invasives. Chez les patients neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans, comme chez l'adulte neutropénique, ECALTA (anidulafungine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en raison du faible niveau de preuve d'efficacité au regard des alternatives disponibles.
Population cible	La population cible d'ECALTA (anidulafungine) est estimée à moins de 50 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité **ECALTA (anidulafungine) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion** sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication suivant, obtenue le 3 juin 2020 : « traitement des candidoses invasives chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à < 18 ans. ».

ECALTA (anidulafungine) est un médicament antifongique systémique appartenant à la classe des échinocandines. L'anidulafungine agit en interférant avec la production d'un composant de la paroi des cellules fongiques appelé 1,3- β -D-glucane.

Pour rappel, chez l'adulte, la Commission de la Transparence a rendu plusieurs avis relatifs à ECALTA (anidulafungine) et a considéré lors de ses avis précédents du 16 avril 2008¹, du 8 septembre 2010² et du 30 novembre 2016³,

- dans le traitement des candidoses invasives : un service médical rendu (SMR) IMPORTANT chez l'adulte non neutropénique et INSUFFISANT chez l'adulte neutropénique.
- ECALTA (anidulafungine) n'a pas démontré d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités à base de fluconazole avec un niveau de preuve suffisant (ASMR V).

02 INDICATIONS

« Traitement des candidoses invasives chez les patients adultes et **les patients pédiatriques âgés de 1 mois à < 18 ans (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.1 du RCP).** »

03 POSOLOGIE (DANS L'EXTENSION D'INDICATION)

« **Population pédiatrique (1 mois à < 18 ans)**, (posologie et durée de traitement) :

Une dose de charge unique de 3,0 mg/kg (n'excédant pas 200 mg) doit être administrée le premier jour, suivie d'une dose quotidienne d'entretien de 1,5 mg/kg (n'excédant pas 100 mg) par jour les jours suivants.

La durée de traitement sera fonction de la réponse clinique du patient.

En général, le traitement antifongique doit être poursuivi pendant 14 jours au moins après la dernière culture positive.

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ECALTA chez les nouveau-nés (âge < 1 mois) n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4 du RCP). »

04 BESOIN MEDICAL

► La maladie et sa gravité

Les candidoses invasives (ou profondes ou systémiques) sont des entités cliniques appartenant aux infections fongiques invasives (IFI). Il s'agit d'infections opportunistes favorisées par une immunodépression souvent acquise, iatrogène ou due au VIH, plus rarement congénitale. La gravité de l'infection à *Candida* dépend des sites/organes atteints et du terrain sous-jacent. La population à

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 16 avril 2008 concernant la spécialité ECALTA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5315_ecalta_.pdf

² Avis de la Commission de la Transparence du 8 septembre 2010 concernant la spécialité ECALTA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-10/ecalta_-_ct-7773.pdf

³ Avis de la Commission de la Transparence du 30 novembre 2016 concernant la spécialité ECALTA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14766_ECALTA_PIC_EI_Avis2_CT14766.pdf

risque est large et comprend aussi bien des patients immunodéprimés que des patients immunocompétents.

Les candidoses invasives regroupent les candidémies et les candidoses des organes profonds, associées ou non à une candidémie. Différentes formes de candidoses invasives peuvent être distinguées :

- les candidémies : une hémoculture positive affirme le diagnostic, avec ou sans localisation endocardique ;
- les candidoses disséminées aiguës : situation où une levure du genre *Candida* a été identifiée dans au moins deux viscères non contigus impliquant une dissémination hématogène, avec ou sans localisation endocardique ;
- formes monoviscérales : un seul organe est touché, il peut s'agir d'une atteinte osseuse, d'une méningite, d'une péritonite ;
- la candidose hépatosplénique ou candidose disséminée chronique est une forme particulière de candidose systémique évoluant sur le mode chronique ; elle se retrouve essentiellement chez les patients ayant une neutropénie sévère ou prolongée ou au sortir d'un épisode neutropénique.

► Diagnostic

Le diagnostic positif est difficile en raison des signes cliniques non spécifiques et du caractère commensal de ces pathogènes.⁴ Une fièvre irrégulière résistante aux antibiotiques et accompagnée d'une altération de l'état général est observée dans environ 80 % des cas et une leucocytose dans 50 %.⁵ Le diagnostic biologique repose sur l'examen direct, la culture et l'étude des réactions immunologiques de l'hôte : hémocultures, prélèvements périphériques, recherche d'antigènes circulants, diagnostic indirect, examen anatomopathologique et antifongigramme.⁶

Les différentes formes cliniques sont détaillées dans le tableau ci-dessous.⁷

Organes touchés	Types d'infection
Sang	Candidémie
Péritoine	Péritonite à levures du genre <i>Candida</i>
Poumons	Pneumonies
Peau	Papules, pustules, nodules uniques ou multiples
Yeux	Endophtalmite, chorioretinite
Système ostéoarticulaire	Ostéoarthrite, ostéomyélite, spondylodiscite
Foie	Candidose hépatosplénique (candidose disséminée chronique)
Système nerveux central	Méningite
Rein	Pyélonéphrite
Cœur	Endocardite

► Agent causal, mode de contamination et de transmission

L'agent causal est une levure du genre *Candida* qui comprend plus de 200 espèces, vingt étant impliquées dans des processus pathologiques.

C. albicans est l'espèce la plus fréquemment impliquée (environ 50% des cas). Les trois autres espèces de *Candida* non *albicans* les plus fréquentes sont *C. glabrata* (environ 15 % des cas) suivi de *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*. *C. krusei* arrive généralement en quatrième position (< 5% des cas), mais cette espèce est importante à identifier en raison de sa résistance naturelle au fluconazole.

Le mode de contamination est :

- endogène majoritairement, à partir d'un foyer digestif principalement ou génito-urinaire. Ils vont secondairement envahir les tissus (infiltration épithéliale) et passer dans la circulation sanguine (invasion), notamment suite à des lésions muqueuses dues à la chimiothérapie ou

⁴ HAS Octobre 2017 - Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic des candidoses invasives.

⁵ Candidoses - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) - 2014 (<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/cours.pdf>)

⁶ Candidoses - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) - 2014 (<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/cours.pdf>)

⁷ HAS Octobre 2017 - Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic des candidoses invasives.

à l'antibiothérapie prolongée. À la suite de cette phase septicémique, les *Candida* pourront se répandre dans de nombreux organes.

- exogène, nosocomiale, la transmission se faisant alors par manuportage ou par effraction cutanée à partir des accès vasculaires (nutrition parentérale, cathéter veineux central).

► Epidémiologie

En France, les candidémies représentent environ 43% des infections fongiques invasives, avec une incidence estimée à 2,5 / 100 000 habitants entre 2001 et 2010, en augmentation d'environ 8% par an au cours des dix dernières années et environ 2400 patients hospitalisés atteints chaque année. Ces infections surviennent préférentiellement sur des terrains débilisés, en particulier en unités de soins intensifs, en cas d'utilisation de cathéters veineux centraux, chez des sujets neutropéniques, allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, cancéreux, ou immunodéprimés (transplantés d'organes, corticothérapie au long cours, infection par le VIH, prématurés). Les candidémies sont grevées d'une mortalité importante, oscillant de 40 à 75%, et particulièrement importante chez les patients cancéreux ou atteints d'hémopathies malignes. Si près de la moitié des candidémies est due à *C. albicans*, la gravité peut légèrement varier en fonction de la souche en cause, avec une surmortalité qui serait associée à *C. glabrata*, *C. krusei*, et les espèces rares survenant le plus souvent chez des patients très immunodéprimés.

► Traitement

En cas de suspicion de candidose invasive (CI), un traitement est classiquement initié même en l'absence d'identification de la souche ; après l'identification, une première adaptation thérapeutique est envisageable. Le traitement doit être précoce ; quatre approches de la prise en charge peuvent être distinguées^{8,9,10}

- curative : une fois que la CI a été documentée ;
- empirique : sur l'existence de signes de sepsis et de facteurs de risque, mais sans preuve microbiologique ou sérologique de CI ;
- préemptive : sur l'existence de facteurs de risque et d'une documentation microbiologique (index de colonisation) et/ou sérologique, mais sans signes de sepsis ;
- prophylactique : sur la seule existence de facteurs de risque, mais sans signes de sepsis ni documentation microbiologique ou sérologique.

Le traitement est adapté dans tous les cas aux résultats des tests de sensibilité aux antifongiques et à l'évolution clinique.

Trois classes d'antifongiques systémiques sont actuellement disponibles pour le traitement des candidoses invasives : les polyènes (l'amphotéricine B conventionnelle et liposomale), les triazolés (fluconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole) et les échinocandines qui forment une classe nouvellement développée d'antifongiques (caspofungine, micafungine, anidulafungine).

Le choix d'une thérapeutique antifongique dépend de la combinaison des facteurs de risque et des données cliniques et paracliniques qui permettent l'identification de patients à haut risque de candidose invasive.

L'amphotéricine B et le fluconazole ont démontré leur efficacité dans le traitement des candidoses invasives et des candidémies. L'amphotéricine B est active sur toutes les souches de *Candida*, à la différence du fluconazole (inactif sur *C. krusei* et moindre sensibilité de *C. glabrata*), et sur les *C. albicans* résistants au fluconazole. Le fluconazole présente l'intérêt d'être également disponible par voie orale (offrant une solution simple de relais de la voie intraveineuse) et d'être globalement bien toléré. Cependant, la toxicité rénale de l'amphotéricine B et l'augmentation croissante souches de *Candida* résistantes au fluconazole a conduit et légitimé la mise à disposition de nouveaux agents

⁸ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 7):19-37

⁹ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 7):38-52.

¹⁰ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 7):53-67

tels que le voriconazole (AMM en 2002) ou les échinocandines (caspofungine en 2003, puis anidulafungine et micafungine). Le voriconazole (VFEND) a une AMM restreinte au traitement des candidémies des patients non neutropéniques ou des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole. Cependant, son utilisation doit tenir compte de la moindre sensibilité des *C. glabrata* de sensibilité diminuée au fluconazole et de l'existence d'une résistance croisée entre dérivés azolés (fluconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole), en particulier chez des patients ayant déjà été lourdement exposés aux dérivés azolés. La caspofungine (CANCIDAS) a démontré une efficacité non inférieure à celle de l'amphotéricine B (conventionnelle ou liposomale), avec un meilleur profil de tolérance (moindre néphrotoxicité), et représente de fait une option thérapeutique de choix en première ligne, y compris en cas d'infection à *Candida* non sensibles au fluconazole.

La micafungine (MYCAMINE), disposant d'une AMM (depuis 2008) dans les candidoses invasives, pourrait être positionnée au même niveau que la caspofungine sur la base de la démonstration d'une efficacité clinique non inférieure à la caspofungine et à l'amphotéricine B liposomale. Cependant, compte tenu des réserves sur sa tolérance et conformément au libellé d'AMM, MYCAMINE ne doit être utilisé que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.

L'anidulafungine (ECALTA) dispose d'une AMM (depuis 2007) dans le traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique sur la base de la démonstration d'une efficacité clinique non inférieure au fluconazole, en représente de ce fait une alternative chez le patient non neutropénique. Depuis 2014, il a obtenu une extension de son indication aux patients neutropéniques, mais avec un niveau de preuve inférieur à celui des deux autres échinocandines (données descriptives de très faibles effectifs, absence d'étude comparative versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale) ce qui ne permet pas de le situer dans cette population³.

► Les candidoses invasives pédiatriques

La candidose invasive est un syndrome relativement courant chez les nouveau-nés et les enfants et est associée à une morbidité et à une mortalité importantes.¹¹ Chez l'enfant à partir de 1 mois, les candidoses invasives ressemblent à celles de l'adulte. Elles sont d'importantes causes d'infections nosocomiales chez les patients traités avec des cathéters centraux à demeure, chez les enfants souffrants d'hémopathies malignes et chez les patients recevant des greffes de cellules souches hématopoïétiques ou dans le cadre de transplantation d'organes solides.

Une étude française analysant les données du PMSI en France métropolitaine entre 2001 et 2010 estime que les candidémies ont une incidence de 0,5/100 000 chez les enfants âgés de 29 jours à 9 ans avec un taux de létalité à 15% et une incidence de 0,3 / 100 000 chez les enfants âgés de 10 à 19 ans avec un taux de létalité à 18%.¹²

Le besoin médical est actuellement couvert en France par les trois classes d'antifongiques disponibles pour le traitement des candidoses invasives :

- les polyènes : amphotéricine B liposomale (AMBISOME) disposant d'une AMM chez l'enfant en cas d'insuffisance rénale développée sous amphotéricine B ou d'altération préexistante et persistante de la fonction rénale ;
- les échinocandines : caspofungine (CANCIDAS) disposant d'une AMM à partir de 12 mois et micafungine (MYCAMINE) disposant d'une AMM chez l'enfant y compris nouveau-né uniquement si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée;
- les azolés : fluconazole (TRIFLUCAN) disposant d'une AMM chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents, âgés de 0 à 17 ans et voriconazole (VFEND) disposant d'une AMM chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

¹¹ ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. W. W. Hope, E. Castagnola, A. H. Groll, E. Roilides, M. Akova, M. C. Arendrup, S. Arikan-Akdagli, M. Bassetti, J. Bille, O. A. Cornely, M. Cuenca-Estrella, J. P. Donnelly, J. Garbino, R. Herbrecht, H. E. Jensen, B. J. Kullberg, C. Lass-Flo^r, O. Lortholary, W. Meersseman, G. Petrikos, M. D. Richardson, P. E. Verweij, C. Viscoli and A. J. Ullmann²³ for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)

¹² Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances Dounia Bitar¹, Olivier Lortholary^{2,3}, Françoise Dromer², Bruno Coignard¹, Didier Che – 16 avril 2013

Le choix de l'antifongique dépend de plusieurs facteurs : l'efficacité des molécules, l'écologie, la gravité du tableau clinique, le terrain sous-jacent (fonction rénale, hépatique...), les localisations infectieuses associées (SNC, œil, os...), une prophylaxie antifongique antérieure ou en cours.

Aussi, il persiste un besoin important de nouveaux antifongiques avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés pour la population pédiatrique.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Echinocandines						
CANCIDAS* (caspofungine) <i>MSD Et ses génériques</i>	Oui	« Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques. [...] Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à Candida ou Aspergillus) chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles. »	23/09/2009 Inscription dans l'extension d'indication à la population pédiatrique	Important	Au vu des données disponibles et du nombre limité d'alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM dans la population pédiatrique, CANCIDAS apporte chez l'enfant une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité et de tolérance dans la prise en charge thérapeutique des candidoses, des aspergilloses invasives et ainsi que dans le traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à Candida ou Aspergillus) chez les enfants neutropéniques fébriles.	Oui
MYCAMINE (micafungine) <i>Astellas Pharma Et ses génériques</i>	Oui	« MYCAMINE est indiqué pour : <u>Adolescent ≥ 16 ans, Adulte et personnes âgées :</u> - Traitement de la candidose invasive. - Traitement de la candidose œsophagienne chez les patients pour lesquels un traitement intraveineux est approprié. - Prévention des infections à Candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue	12/11/2008	Important	<u>Chez l'adulte :</u> MYCAMINE n'apporte pas d'Amélioration du Service médical Rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités recommandées dans le traitement curatif des candidémies/candidoses invasives et des candidoses œsophagiennes, ainsi que dans la prophylaxie des infections à Candida sp. Elle constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de ces infections, dont la place dans la stratégie thérapeutique mérite d'être précisée. <u>Chez l'enfant :</u>	Oui

		<p>(taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/μl) pendant au moins 10 jours.</p> <p><u>Enfant (y compris nouveau-né) et adolescent < 16 ans :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la candidose invasive. - Prévention des infections à Candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/μl) pendant au moins 10 jours. <p>La décision d'utiliser MYCAMINE doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques (voir rubrique 4.4 du RCP). Ainsi, MYCAMINE ne doit être utilisé que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée. »</p>			<p>MYCAMINE apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge des candidémies/candidoses invasives ainsi que dans la prophylaxie des infections à Candida, compte tenu du nombre assez limité d'alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM dans cette population.</p>	
Polyènes						
<p>ABELCET (amphotéricine B lipidique) <i>ACINO France</i></p>	Non	<p>Traitement des aspergilloses et des candidoses systémiques :</p> <p>Chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'élévation de la créatininémie au-dessus de 220 micromoles/l Ou - l'abaissement de la clairance de la créatinine au-dessous de 25 ml/min. <p>En cas d'altération préexistante et persistante de la fonction rénale définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la créatininémie supérieure à 220 micromoles/l ou la clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min. 	19/11/1997 Inscription	Non qualifié	ASMR III en termes de tolérance rénale par rapport à FUNGIZONE.	Oui
<p>AMBISOME (amphotéricine B liposomal) <i>Gilead Sciences</i></p>	Non	<p>« AMBISOME est un médicament antifongique indiqué chez l'adulte et l'enfant comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des infections fongiques invasives à Aspergillus en alternative 	18/04/2001 (Extension d'indication)	Important	Dans le traitement des cryptococcoses neuroméningées chez le VIH en cas d'insuffisance rénale sous amphotéricine B ou en cas d'altération préexistante de la fonction rénale, AMBISOME apporte amélioration du	Oui

		<p>thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet infecté par le VIH et traitement des infections fongiques invasives à Candida, en cas : <ul style="list-style-type: none"> • d'insuffisance rénale développée sous amphotéricine B définie par : L'élévation de la créatininémie au-dessus de 220 micromol/l ou L'abaissement de la clairance de la créatinine au-dessous de 25 ml/min. • d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale définie par : La créatininémie supérieure à 220 micromol/l - ou La clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min. - Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles. Le bénéfice maximum a été observé chez les patients greffés de moelle allogénique, les patients adultes avec une neutropénie supérieure ou égale à 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques. <p>[...]. »</p>			<p>service médical rendu modeste (niveau III) par rapport à la spécialité FUNGIZONE Injectable (amphotéricine B conventionnelle) en termes de tolérance rénale.</p> <p>Dans le traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles, la co-administration de médicaments néphrotoxiques est fréquente. En conséquence dans cette indication AMBISOME représente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la spécialité FUNGIZONE injectable (amphotéricine B conventionnelle) en termes de tolérance rénale.</p>	
Triazolés						
<p>TRIFLUCAN (fluconazole) <i>Pfizer</i> Et ses génériques</p>	Non	<p>« TRIFLUCAN est indiqué chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents, âgés de 0 à 17 ans pour le traitement des candidoses invasives. »</p>	05/07/2006	Important	<p>Le fluconazole est, à l'heure actuelle, l'antifongique pour lequel on dispose de la documentation pédiatrique la plus précise en termes de pharmacocinétique et de rapport efficacité/tolérance.</p> <p>La Commission considère que TRIFLUCAN apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des infections fongiques relevant de ses indications thérapeutiques en pédiatrie.</p>	Oui

VFEND (voriconazole) Pfizer Et ses génériques	Non	« Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre et est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus dans les indications suivantes : Traitement des aspergilloses invasives. Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques. Traitement des infections invasives graves à <i>Candida</i> (y compris <i>C. krusei</i>) résistant au fluconazole. Traitement des infections fongiques graves à <i>Scedosporium spp.</i> ou <i>Fusarium spp.</i> VORICONAZOLE doit être principalement administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital. <i>Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque. »</i>	08/06/2016 Réévaluation	Important	VFEND apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des infections invasives graves à <i>Candida</i> ou des candidémies, avec résistance au fluconazole.	Oui
--	-----	--	----------------------------	-----------	---	-----

*classe pharmaco-thérapeutique

* En date du 20 mars 2020, la Commission a rendu un avis favorable à l'arrêt du remboursement des spécialités CANCIDAS (caspofungine) suite à un arrêt de commercialisation. Il existe des alternatives restant remboursables, notamment de nombreux médicaments génériques à base de caspofungine 50 mg ou 70 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Dans l'indication pédiatrique d'AMM pour laquelle le laboratoire revendique le remboursement, les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité ECALTA (anidulafungine) sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité ECALTA 100 mg dispose d'une AMM aux USA commercialisée sous le nom de la spécialité ERAXIS. La population de l'AMM comporte les adultes et les enfants.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Pas d'évaluation par le NICE des traitements antibiotiques et antifongiques
Ecosse	Oui	Restreinte aux patients adultes non neutropéniques
Pays de Galles	Oui	Restreinte aux patients adultes non neutropéniques
Allemagne	Oui	Population de l'AMM (adultes et enfants)
Pays-Bas	Oui	Population de l'AMM (adultes et enfants)
Belgique	Oui	Restreinte aux patients adultes non neutropéniques
Espagne	Oui	Traitement des candidoses invasives chez l'adulte
	En cours	Traitement des candidoses invasives chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à < 18 ans.
Italie	Oui	Traitement des candidoses invasives chez l'adulte
	En cours	Traitement des candidoses invasives chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à < 18 ans.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

ECALTA a déjà été évalué par la Commission de la Transparence dans le traitement des candidoses invasives chez l'adulte. Ces évaluations sont rappelées ci-après.

Date de l'avis (motif de la demande)	16 avril 2008 Inscription
Indication	Traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Prise en charge des candidoses invasives de l'adulte. ECALTA pourrait prétendre aux mêmes indications que la caspofungine. Mais contrairement à la caspofungine, ECALTA n'a pas l'AMM en cas de neutropénie. Son spectre d'activité in vitro fait attendre une activité in vivo sur les <i>Candida non albicans</i> . Mais les données d'efficacité clinique sont limitées pour les infections à <i>Candida albicans</i> résistants au fluconazole ou à <i>Candida non albicans</i> .

ASMR (libellé)	ASMR V Compte tenu de la différence observée modeste de quantité d'effet par rapport au fluconazole, du niveau de preuve non optimal de la démonstration de la supériorité et des doutes sur la transposabilité des résultats en vie réelle, la Commission considère que la spécialité ECALTA n'a pas démontré d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités à base de fluconazole avec un niveau de preuve suffisant (ASMR V). ECALTA constitue un moyen thérapeutique supplémentaire, dont la place dans la stratégie thérapeutique mérite d'être précisée.
Etudes demandées	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	8 septembre 2010 Réévaluation de l'ASMR
Indication	Traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les patients adultes non neutropéniques, dans la majorité des cas, le fluconazole reste le traitement de référence, ECALTA représente alors une alternative comme les autres échinocandines. En cas de suspicion de souche résistante au fluconazole ou si le patient a été exposé aux azolés antérieurement, le voriconazole, les échinocandines et l'amphotéricine B liposomale sont les traitements de choix. ECALTA n'a pas été évaluée dans ces situations cliniques ni en cas de candidoses disséminées.
ASMR (libellé)	Maintien de l'ASMR V Compte tenu de la différence observée modeste de quantité d'effet par rapport au fluconazole, du niveau de preuve non optimal de la démonstration de la supériorité et des doutes sur la transposabilité des résultats en vie réelle, la Commission considère que la spécialité ECALTA n'a pas démontré d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités à base de fluconazole avec un niveau de preuve suffisant (ASMR V). ECALTA constitue un moyen thérapeutique supplémentaire, dont la place dans la stratégie thérapeutique mérite d'être précisée.
Etudes demandées	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	30 novembre 2016 Extension d'indication chez le patient adulte neutropénique
Indication	Traitement des candidoses invasives chez l'adulte neutropénique.
SMR (libellé)	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des candidoses invasives chez les adultes neutropéniques. Reste important chez les patients non neutropéniques.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'extension d'indication d'ECALTA dans le traitement curatif des candidoses invasives chez les patients neutropéniques repose sur des données descriptives de très faibles effectifs. La Commission de la transparence considère que le niveau de preuve des données d'ECALTA reste inférieur à celui des deux autres échinocandines, caspofungine et micafungine et regrette l'absence d'étude comparative versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale. En l'état actuel des données, la Commission de la transparence considère qu'ECALTA n'a pas de place dans le traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques.
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Conformément aux recommandations européennes relatives à l'évaluation clinique des agents antifongiques pour le traitement des pathologies fongiques invasives, une démonstration d'efficacité dans des circonstances spécifiques chez l'adulte peut être extrapolée pour être utilisée dans les mêmes circonstances chez l'enfant. De plus, lorsque des données non cliniques chez l'adulte sont disponibles pour identifier un dosage approprié chez l'enfant, les études doivent viser l'évaluation de la pharmacocinétique et de la sécurité du médicament chez l'enfant atteint d'une infection fongique invasive. Ainsi, aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants, car l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique.¹³

L'efficacité est extrapolée à partir des seules données de pharmacocinétiques et des données observées chez l'adulte.

Aussi, l'extension d'indication de ECALTA (anidulafungine) chez les patients âgés de 1 mois à 18 ans est fondée sur les résultats de deux études cliniques :

- Une étude de phase 3b (A8851008) non comparative, multicentrique, réalisée chez 70 patients âgés de 1 mois à moins de 18 ans dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'anidulafungine et de définir la pharmacocinétique.
- Une étude de phase I (DUKE IIR), monocentrique, réalisée chez 15 enfants et nouveau-nés de moins de 24 mois à risque de candidémies et de candidoses invasives dont l'objectif principal était le recueil de données de pharmacocinétique spécifiques aux enfants de moins de 2 ans.

Ces deux études ont été intégrées à une méta analyse de pharmacocinétique (PMAR-EQDD-A885b-Other-865) rassemblant également des données chez l'adulte (les études A8851011 (Phase IV), A8851019 (Phase IIIb)).

08.1 Données chez l'adulte non neutropénique : Rappel des conclusions de la Commission (Avis du 16 avril 2008 et avis du 8 septembre 2010)

8.1.1 Efficacité

► Dans l'avis du 16 avril 2008¹⁴, les résultats d'efficacité dans l'indication candidoses invasives de l'adulte non neutropénique avait principalement reposé sur trois études :

- Deux études de phase III : une étude comparative *versus* fluconazole (VER002-9) et une étude non-comparative (VER002-9B)
- Une étude de phase II, non comparative (VER002-6).

« L'objectif principal de l'étude VER002-9 était de démontrer la non-infériorité et éventuellement la supériorité de l'anidulafungine par rapport au fluconazole dans le traitement des candidémies et/ou autres formes de candidose invasive.

Le taux de succès clinique et microbiologique (éradication documentée ou présumée) à la fin du traitement IV, critère principal de jugement) a été supérieur dans le groupe anidulafungine à celui du groupe fluconazole (75,6% vs 60,2% ; différence 15,42 %, IC95% [3,85 ; 26,99]).

Sur les critères secondaires de jugement (notamment le taux de succès après 6 semaines de suivi) et sur les analyses post-hoc, la réponse thérapeutique observée conforte la non-infériorité de l'anidulafungine par rapport au fluconazole.

Si l'étude VER002 démontre la non-infériorité de l'anidulafungine par rapport au fluconazole, son niveau de preuve en termes de supériorité n'est pas optimal. Par ailleurs, la pertinence clinique des résultats de cette étude est discutable. En effet, le comparateur choisi (fluconazole) a un spectre

¹³ Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease – 22 avril 2010 - CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1 (Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-antifungal-agents-treatment-prophylaxis-invasive-fungal-disease_en.pdf)

¹⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5315_ecalta_.pdf

d'activité plus étroit (*Candida krusei* est résistant et *Candida glabrata* a une sensibilité dose dépendante) que celui des échinocandines, de l'amphotéricine B et du voriconazole, ce qui explique que certains patients infectés par un candida non-albicans (*Candida krusei*) n'aient pas été inclus dans l'étude. L'efficacité clinique de l'anidulafungine a donc été évaluée essentiellement chez des patients non neutropéniques ayant des infections à *Candida albicans* (63,8%) et chez un petit nombre de patients infectés par des souches non *albicans*, principalement *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* et *Candida tropicalis*. »

► **Dans l'avis du 8 septembre 2010**¹⁵, à l'appui de la demande de réévaluation de l'ASMR, le laboratoire a présenté les résultats :

- d'une analyse en sous-groupe de l'étude randomisée en double aveugle de non infériorité de l'anidulafungine par rapport au fluconazole chez des patients non neutropéniques ayant essentiellement une candidémie (Reboli 2007) ;
- d'une comparaison indirecte des traitements antifongiques recommandés dans la prise en charge des candidoses invasives (Mills 2009)

« L'analyse en sous-groupe concernait 165 patients hospitalisés en réanimation et/ou souffrant de dysfonctions d'organes. Parmi eux, 92 patients ont été randomisés dans le groupe anidulafungine et 73 dans le groupe fluconazole. Aucune différence entre les groupes de traitement n'a été identifiée concernant les caractéristiques démographiques et cliniques.

Aucune différence significative des taux de réponse entre les deux bras n'a été mise en évidence dans ces différents sous-groupes.

Aucune différence significative sur la survie à 14 jours des patients de réanimation et/ou ayant une (des) dysfonction(s) d'organe(s) entre les deux bras n'a été mise en évidence.

Au total, comme l'indique le laboratoire, « ces résultats ne permettent pas de conclure à la supériorité de l'anidulafungine ou du fluconazole dans ces sous-groupes de patients, compte-tenu des biais méthodologiques inhérents aux analyses en sous-groupes post hoc. »

Concernant la comparaison indirecte des traitements antifongiques recommandés dans la prise en charge des candidoses invasives (Mills 2009) :

- Concernant la comparaison anidulafungine versus fluconazole : étant donné l'architecture du réseau d'essais identifiés par la méta-analyse de Mills, et l'existence d'un seul essai comparant directement A vs F, la méta-analyse n'apporte rien de plus que le seul essai existant (Reboli *et al* 2007) et déjà analysé par la Transparence dans un précédent avis.
- Concernant la comparaison anidulafungine versus les autres médicaments de la prise en charge des candidoses invasives de l'adulte : l'utilisation de la méta-analyse de Mills pour cet objectif est discutable :
- La disparité des essais entre eux (critères d'inclusion des patients, absence de neutropénie, résistances de la levure, etc.) n'a pas été détaillée dans la publication,
- Il existe plusieurs situations d'hétérogénéité significative des effets thérapeutiques dans la méta-analyse,
- Le comparateur de référence n'a pas été systématiquement l'anidulafungine,
- L'absence de différence significative ne permet pas de conclure à une équivalence entre anidulafungine et les autres médicaments que fluconazole, l'hypothèse testée dans la méta-analyse s'inscrivant dans une approche de « supériorité ».

Ainsi, le changement de comparateur (autres médicaments à la place du fluconazole) n'apparaît pas justifié à la seule lecture de la méta-analyse de Mills. »

8.1.2 Tolérance

► **Dans l'avis du 16 avril 2008 :**

« Trois études (une étude comparative versus fluconazole, deux études non-comparatives) ont évalué l'efficacité de l'anidulafungine chez des patients avec une candidémie et chez un nombre limité de patients avec des candidoses profondes. Au total, 204 patients ont reçu la dose quotidienne recommandée de 100 mg ; la durée moyenne du traitement intraveineux chez ces patients a été de

¹⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-10/ecalta_-_ct-7773.pdf

13,5 jours (intervalle : 1 à 38 jours). La durée de traitement par l'anidulafungine a été égale ou supérieure à 14 jours chez 119 patients. En général, les événements indésirables ont été d'intensité légère à modérée et ont rarement nécessité l'arrêt du traitement. Des réactions liées à la perfusion ont été décrites avec l'anidulafungine : bouffées vasomotrices/bouffées de chaleur (2,3 %), prurit (2,3 %), éruption cutanée (1,5 %) et urticaire (0,8 %). Les autres effets indésirables liés au traitement survenus chez ≥ 1 % des patients ont été une hypokaliémie (3,1 %), une diarrhée (3,1 %), une augmentation des ALAT (2,3 %), une augmentation des enzymes hépatiques (1,5 %), de la phosphatase alcaline sanguine (1,5 %) et de la bilirubine sanguine (1,5 %). Globalement, les données disponibles montrent un profil de tolérance de l'anidulafungine dans le traitement des candidoses invasives similaire à celui du fluconazole. La commercialisation de l'anidulafungine est conditionnée par un plan de gestion de risque afin de suivre plus particulièrement les risques identifiés importants (réactions liées à l'injection, événements hépatobiliaires) et potentiellement importants (convulsions, réactions liées à l'injection majorées par la prise d'anesthésiques, allongement du QT/torsade de pointes), le développement des résistances ainsi que d'apporter des données concernant les populations pour lesquelles l'expérience est limitée : population pédiatrique, patients neutropéniques, femmes enceintes et femmes qui allaitent, personnes âgées. »

- ▶ **Dans l'avis du 8 septembre 2010** (réévaluation de l'ASMR) : pas de données disponibles relatives à la tolérance.

08.2 Données chez l'adulte neutropénique : Rappel des conclusions de la Commission (Avis du 30 novembre 2016)

8.2.1 Efficacité

- ▶ **Dans l'avis du 30 novembre 2016**¹⁶, l'élargissement de l'indication d'ECALTA (anidulafungine) aux infections invasives à *Candida* chez les patients adultes neutropéniques et aux infections des tissus profonds reposait sur six études :

- « Deux études cliniques de phase IIIb, randomisées, descriptives ayant évalué l'efficacité de l'anidulafungine dans le traitement des candidoses invasives chez des patients neutropéniques (A8851021) et chez des patients ayant une candidose profonde (A8851022). Ces deux études avaient un bras contrôle traité par caspofungine et ne permettaient pas la comparaison d'efficacité entre l'anidulafungine et la caspofungine. Après trois ans de recrutement, il a été décidé d'interrompre prématurément ces deux études compte-tenu du faible rythme des inclusions.

Dans l'étude chez les patients neutropéniques, 8 des 11 patients (73 %) traités par anidulafungine ont eu une réponse globale au traitement favorable (réponse clinique et microbiologique) à la fin du traitement IV. Aucune rechute n'a été rapportée aux visites de suivi à 2 et 6 semaines.

Dans l'étude chez les patients ayant une infection des tissus profonds, 20 des 24 patients (83 %) traités par anidulafungine ont eu une réponse globale au traitement favorable (réponse clinique et microbiologique) à la fin du traitement. Aucune rechute n'a été rapportée aux visites de suivi à 2 et 6 semaines.

- Quatre études descriptives non contrôlées (A8851011, A8851015, A8851016, A8851019) en complément des deux études cliniques.

Le laboratoire a soumis les résultats de quatre autres études non comparatives et présenté une analyse combinée des six études. D'après cette analyse, chez les patients neutropéniques, le taux de succès à la fin du traitement IV a été de 56,5 % (26/46 ; IC 95 % : [42,2 % à 70,8 %]). Chez les patients ayant une infection des tissus profonds, le taux de succès à la fin du traitement IV a été de 79,1 % (102/129 ; IC 95 % : [72,0 % à 86,1 %]).

Compte-tenu du faible niveau de preuve des données d'efficacité et des alternatives disponibles, ECALTA n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin thérapeutique identifié. »

¹⁶ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14766_ECALTA_PIC_EI_Avis2_CT14766.pdf

8.2.2 Tolérance

- ▶ **Chez les patients neutropéniques (étude A8851021)** : « Il a été rapporté 172 événements indésirables chez 20 patients. Vingt-six événements ont été considérés comme liés au traitement. Il s'agissait principalement de troubles gastro-intestinaux (notamment nausées), d'une augmentation des enzymes hépatiques (PAL, GGT, ASAT, ALAT) et de troubles cutanés (rash, érythème, prurit). Deux événements liés à une anomalie de la fonction hépatique ont été d'intensité sévère (augmentation des GGT dans le groupe anidulafungine et des ASAT dans le groupe caspofungine) mais n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement. Neuf décès ont été rapportés dont un lié à l'infection à *Candida* dans le groupe anidulafungine. Les huit autres décès n'étaient pas liés à l'infection. Compte-tenu du profil de tolérance connu des échinocandines, aucun événement indésirable inattendu n'a été observé et il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'anidulafungine et la caspofungine concernant la nature et la fréquence des événements indésirables. »
- ▶ **Chez les patients ayant une infection des tissus profonds (étude A8851022)** : « Des événements indésirables ont été rapportés chez 24 des 26 patients du groupe anidulafungine et 12 des 13 patients du groupe caspofungine. Dix événements ont été considérés comme liés au traitement dans le groupe anidulafungine et aucun dans le groupe caspofungine. Il s'agissait principalement d'une augmentation de la PAL (3 patients) et d'une hypotension (2 patients). Onze décès ont été rapportés. Aucun de ces décès n'était lié au traitement selon les investigateurs. »
- ▶ **Dans les études non comparatives** : Aucun événement indésirable inattendu n'a été rapporté.

08.3 Données chez les sujets pédiatriques

8.3.1 Efficacité : étude A8851008

▶ **Caractéristiques des patients**

Le dossier s'appuie sur une étude clinique internationale de phase IIIb, non comparative, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'anidulafungine chez 68 patients pédiatriques âgés de 1 mois à 18 ans souffrant de candidose invasive, y compris de candidémie (CIC).

Les patients ont été inclus entre 2009 et 2018, stratifiés en fonction de l'âge (1 mois à < 2 ans, 2 à < 5 ans et 5 à < 18 ans) et recevaient l'anidulafungine par voie intraveineuse une fois par jour (dose de charge de 3,0 mg/kg le premier jour, suivie d'une dose d'entretien de 1,5 mg/kg par jour) pendant un maximum de 35 jours, avant de passer éventuellement à du fluconazole par voie orale (6 – 12 mg/kg/jour, à raison d'un maximum de 800 mg/jour).

Les patients ont été suivis 2 et 6 semaines après la fin du traitement.

- Dans la population de tolérance (comprenant tous sujets ayant reçu au moins une dose d'anidulafungine (n=68)) :

L'âge moyen des sujets était de 5,83 ans (dont 30 sujets dans la tranche d'âge de 5 ans à <18 ans, 19 sujets de 1 mois à < 2 ans et 19 sujets entre 2 et < 5 ans). La majorité des sujets étaient des filles (ratio filles garçons 38/30) et d'origine caucasienne.

- La population MITT (intention de traiter modifiée), définie comme l'ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant une preuve microbiologique d'infection à *Candida* (n=64) :

Une grande proportion des sujets avait des antécédents tels que des affections hématologiques et du système lymphatique (n=42 ; 65,6%), des infections (n=40, 62,5%), des troubles gastro-intestinaux (n=38 ; 59,4%), des troubles généraux et anomalies au niveau du site d'injection

(n=36,56,3%), des troubles du métabolisme et de la nutrition (n=34, 53,1%), des néoplasmes bénins, malins ou indéterminés (n=24 ; 37,5%).

Les facteurs de risques des infections à *Candida* étaient, le plus fréquemment, l'usage d'antibiotiques à large spectre et l'utilisation d'un cathéter veineux central (n=50 ; 78,1%, dans chacun des cas), suivi de la nutrition par voie parentale uniquement (n=29 ; 45,3%).

Un tiers des patients (n=21 ; 32,8% avait une neutropénie ou recevait une chimiothérapie, un traitement immunosuppresseurs ou des stéroïdes systémiques.

Tableau 1 : Résumé des populations d'analyses par rapport à la population sélectionnée

	1 mois à < 2 ans N=20 (%)	2 ans à < 5 ans N=20 (%)	5 ans à < 18 ans N=32 (%)	Total N=72(%)
Population de tolérance	19 (95,0)	19 (95,0)	30 (93,8)	68 (94,4)
Population en Intention de Traiter modifiée (mITT)	16 (80,0)	18 (90,0)	30 (93,8)	64 (88,9)
Population Per Protocol	10 (50,0)	11 (55,0)	19 (59,4)	40 (55,6)
Population de pharmacocinétique :				
Anidulafungine	17 (85,0)	19 (95,0)	30 (93,8)	66 (91,7)
Sous étude	6 (30,0)	0	0	6 (8,3)
Polysorbate 80	8 (40,0)	0	0	8 (11,1)

Parmi les 68 patients ayant reçu l'anidulafungine, 64 avaient une infection à *Candida* confirmée sur le plan microbiologique et ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité (population en intention de traiter modifiée [mITT]). Dans l'ensemble, 61 patients (92,2%) avaient du *Candida* isolé dans le sang uniquement. Les pathogènes les plus fréquemment isolés ont été *Candida albicans* (n=25 ; 39,1%), suivi de *Candida parapsilosis* (n=17 ; 26,6%) et *Candida tropicalis* (n=9 ; 14,1%).

Au total, 46 (67,6%) sujets ont reçu des antifongiques systémiques avant le début de l'étude, principalement le fluconazole (29,4%), l'amphotéricine B (13,2%), la caspofungine, l'itraconazole (5,9%) et la micafungine (5,9%), et l'amphotéricine B liposomale (4,4%). Les 3 médicaments concomitants les plus fréquemment rapportés ont été le paracétamol (n=29, 42,6%), la vancomycine (n=25, 36,8%) et le furosémide (n=23, 33,8%).

► Efficacité

Le critère principal de l'étude était l'évaluation de la sécurité et de la tolérance de l'anidulafungine. L'efficacité a été évaluée comme critère secondaire de jugement en déterminant la réponse globale au traitement définie par l'évaluation clinique de l'investigateur et la réponse microbiologique évaluée à la fin du traitement IV de l'anidulafungine (FTIV = fin du traitement par voie intraveineuse), à la fin du traitement (FDT = fin de tout traitement), et lors des visites de suivi à 2 semaines et 6 semaines. Il s'agit de données descriptives (exploratoires) dont les analyses ont été réalisées sur la population en intention de traiter modifiée (mITT, n=64) et la population Per Protocole (n=44).

La réponse globale était définie comme le succès clinique (guérison ou amélioration) et microbiologique (éradication ou éradication présumée).

A la fin du traitement par voie intraveineuse, la réponse globale a été observée chez 70,3% des patients dans la population mITT et 87,5% dans la population Per Protocole ; avec une réponse plus faible (63,6%) chez les patients neutropéniques que chez les patients non neutropéniques (79,1%) ; cependant, il y a eu seulement 11 patients neutropéniques inclus dans cette étude.

La réponse microbiologique (éradication ou éradication présumée) a été de 84,4% (54/64) à la fin du traitement IV et de 87,5% (56/64) à la fin du traitement.

La réponse dans la population en mITT est résumée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Réponse globale par tranche d'âges dans la population mITT

		1 mois à < 2 ans (N=16)	2 ans à < 5 ans (N=18)	5 ans à < 18 ans (N=30)	Total (N=64)
Réponse globale					
FTIV	Succès (%)	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	IC95%	41,3 – 89,0	52,4 – 93,6	47,2 – 82,7	57,6 – 81,1
	Echec, n (%)	2 (12,5)	1 (5,6)	3 (10,0)	6 (9,4)
	Indéterminé, n (%)	3 (18,8)	3 (16,7)	7 (23,3)	13 (20,3)
FDT	Succès (%)	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	IC95%	41,3 – 89,0	52,4 – 93,6	50,6 – 85,3	59,2 – 82,4
	Echec, n (%)	2 (12,5)	1 (5,6)	3 (10,0)	6 (9,4)
	Indéterminé, n (%)	3 (18,8)	3 (16,7)	6 (20,0)	12 (18,8)
Suivi à 2 semaines	Succès (%)	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	IC95%	41,3 – 89,0	46,5 – 90,3	54,1 – 87,7	59,2 – 82,4
	Echec, n (%)	2 (12,5)	1 (5,6)	4 (13,3)	7 (10,9)
	Indéterminé, n (%)	3 (18,8)	1 (5,6)	0	4 (6,3)
	Manquant, n (%)	0	3 (16,7)	4 (13,3)	7 (10,9)
Suivi à 6 semaines	Succès (%)	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	IC95%	41,3 – 89,0	41,0	7,2 – 82,7	54,3 – 78,4
	Echec, n (%)	2 (12,5)	2 (11,1)	6 (20,0)	10 (15,6)
	Indéterminé, n (%)	3 (18,8)	2 (11,1)	0	5 (7,8)
	Manquant, n (%)	0	2 (11,1)	4 (13,3)	6 (9,4)
Succès clinique					
FTIV	Succès - Guérison, n (%)	9 (56,3)	11 (61,1)	18 (60,0)	38 (59,4)
	Succès - Amélioration, n (%)	2 (12,5)	4 (22,2)	6 (20,0)	12 (18,8)
	Echec, n (%)	1 (6,3)	0	1 (3,3)	2 (3,1)
	Indéterminé*, n (%)	4 (25,0)	3 (16,7)	5 (16,7)	12 (18,8)
FDT	Succès - Guérison, n (%)	11 (68,8)	12 (66,7)	21 (70,0)	44 (68,8)
	Succès - Amélioration, n (%)	0	3 (16,7)	2 (6,7)	5 (7,8)
	Echec, n (%)	1 (6,3)	0	1 (3,3)	2 (3,1)
	Indéterminé, n (%)	4 (25,0)	3 (16,7)	6 (20,0)	13 (20,3)
Succès microbiologique					
FTIV	Eradication, n (%)	12 (75,0)	15 (83,3)	22 (73,3)	49 (76,6)
	Eradication présumée, n (%)	1 (6,3)	2 (11,1)	2 (6,7)	5 (7,8)
	Persistence, n (%)	2 (12,5)	0	2 (6,7)	4 (6,3)
	Indéterminé, n (%)	1 (6,3)	1 (5,6)	4 (13,3)	6 (9,4)
FDT	Eradication, n (%)	13 (81,3)	13 (72,2)	23 (76,7)	49 (76,6)
	Eradication présumée, n (%)	0	4 (22,2)	3 (10,0)	7 (10,9)
	Persistence, n (%)	2 (12,5)	0	1 (3,3)	3 (4,7)
	Indéterminé, n (%)	1 (6,3)	1 (5,6)	3 (10,0)	5 (7,8)
		1 mois à < 2 ans (N=13)	2 ans à < 5 ans (N=16)	5 ans à < 18 ans (N=25)	Total (N=54)
Réponse globale par statut neutropénique					
NAN ≤ 500 /mm³ (n=11)					
FTIV	Succès (%)	2 (100)	2 (66,7)	3 (50,0)	7 (63,6)
	Echec, n (%)	0	0	1 (16,7)	1 (9,1)
	Indéterminé, n (%)	0	1 (33,3)	2 (33,3)	3 (27,3)
FDT	Succès (%)	2 (100)	2 (66,7)	3 (50,0)	7 (63,6)
	Echec, n (%)	0	0	1 (16,7)	1 (9,1)
	Indéterminé, n (%)	0	1 (33,3)	2 (33,3)	3 (27,3)
NAN > 500 /mm³ (n= 43)					
FTIV	Succès (%)	8 (72,7)	11 (84,6)	14 (73,7)	33 (76,7)
	Echec, n (%)	1 (9,1)	0	2 (10,5)	3 (7,0)
	Indéterminé, n (%)	2 (18,2)	2 (15,4)	3 (15,8)	7 (16,3)
FDT	Succès (%)	8 (72,7)	11 (84,6)	15 (78,9)	34 (79,1)
	Echec, n (%)	1 (9,1)	0	2 (10,5)	3 (7,0)
	Indéterminé, n (%)	2 (18,2)	2 (15,4)	2 (10,5)	6 (14,0)

IC à 95% = intervalle de confiance à 95% exact pour la proportion binomiale à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson ; N = nombre de sujets dans la population ; n=nombre de sujets obtenant des réponses ; NAN = nombre absolu de

neutrophiles. *La réponse clinique est classifiée comme indéterminée lorsque l'évaluation n'a pas pu être réalisée pour cause de sortie de l'étude ou pour les sujets recevant moins de trois doses.
FTIV = fin du traitement par voie intraveineuse, FDT = fin de tout traitement

Taux de rechutes et de nouvelle infection au moment des visites de suivi

Une réinfection a été signalée chez trois patients lors de la visite de suivi à 6 semaines. Aucune nouvelle infection à *Candida* n'a été signalée lors des visites de suivi à 2 et 6 semaines. Aucune nouvelle infection avec *Candida* identifiée n'a été reportée chez aucun patient aux visites de suivi à 2 et 6 semaines.

Taux de mortalité toutes causes au moment du traitement et lors des visites de suivi

La mortalité toutes causes a été de 12,5% (8 patients), avec une variabilité selon les tranches d'âges mais le faible effectif ne permet pas une interprétation.

8.3.2 Pharmacocinétique

L'évaluation des données pharmacocinétiques de l'anidulafungine sur les populations pédiatriques a été réalisée à l'aide des quatre études. Le dossier s'appuie principalement sur l'étude A8851008. Par ailleurs, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude pharmacocinétique (étude DUKE IIR). Les études A8851011 et A8851019 réalisées sur des patients âgés de plus de 18 ans n'ont pas été prises en compte puisque hors du périmètre de l'AMM évalué dans ce dossier.

► Etude A8851008

La pharmacocinétique de l'anidulafungine a été étudiée chez 66 patients âgés de 1 mois à 18 ans pour le traitement des candidoses invasives dans le cadre de l'étude A8851008 de phase IIIb, non comparative, multicentrique, après l'administration d'une dose de charge de 3,0 mg/kg et d'une dose d'entretien de 1,5 mg/kg par jour. D'après l'analyse pharmacocinétique des données combinées issues de patients adultes et pédiatriques ayant une candidose invasive incluant la candidémie, les paramètres d'exposition moyenne à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques de toutes les tranches d'âge (1 mois à < 2 ans, 2 à < 5 ans et 5 à < 18 ans) étaient comparables à ceux observés chez les adultes recevant une dose de charge de 200 mg puis une dose d'entretien de 100 mg par jour.

Il a été conclu que les résultats pharmacocinétiques de l'anidulafungine et du polysorbate 80 soutiennent une recommandation de dose d'anidulafungine de 3,0 mg/kg de charge suivie de 1,5 mg/kg/jour pour les patients pédiatriques atteints de candidoses invasives âgés de 1 mois à 17 ans.

08.4 Qualité de vie

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée relative à la qualité de vie chez les enfants de 1 mois à 18 ans.

08.5 Tolérance

8.5.1 Données issues de l'étude A8851008

La sécurité de l'anidulafungine a été étudiée chez 68 patients pédiatriques (âgés de 1 mois à 18 ans) présentant une candidose invasive, y compris de candidémie (CIC) dans le cadre de l'étude pédiatrique A8851008 prospective non comparative menée en ouvert.

► Exposition au traitement

La durée médiane d'exposition à l'anidulafungine était de 11 jours dans l'ensemble de la population de tolérance. Parmi les 68 sujets traités, 31 ont changé de traitement pour du fluconazole par voie orale pendant une durée médiane de 8 jours. La durée médiane de traitement (anidulafungine + fluconazole) était de 17 jours.

► Résultats

Au total, 422 événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 66 patients. Les trois EI les plus fréquents ont été les vomissements (n=16 ; 23,5%), la diarrhée (n=15 ; 22,1%) et la fièvre (n=13 ; 19,1%) ; ainsi qu'une augmentation des ALAT (n=7 ; 10,3%), des ASAT (n=5 ; 7,4%) et des transaminases (n=4 ; 5,9%). Ainsi, une proportion relativement élevée de patients pédiatriques (23,5%) a eu des effets indésirables hépatiques.

Au total, 7 sujets (10,3%) ont arrêté le traitement prématurément à cause d'un EI. Certains effets indésirables ont été attribués à l'anidulafungine : diarrhée (5,9%), vomissements (4,4%), fièvre (4,4%), augmentation des ALAT (4,4%) et augmentation des ASAT (4,4%).

Au total, des EI graves ont rapportés chez 30 sujets (44,1%) dont 3 ont été attribués à l'anidulafungine. Dix décès ont été constatés dont aucun n'a été attribué à l'anidulafungine.

La fréquence de certains EI hépatobiliaires, dont l'augmentation des ALAT et des ASAT, s'est accrue chez ces patients pédiatriques (7 à 10%) par rapport à celle observée chez les adultes (2%). Bien que le hasard ou des différences dans la sévérité de la maladie sous-jacente auraient pu contribuer à ces résultats, on ne peut exclure que les effets indésirables hépatobiliaires se produisent plus fréquemment chez les patients pédiatriques que chez les adultes.

Bien que limités, les résultats de cette étude suggèrent que le profil de tolérance chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à 18 ans atteints de candidoses invasives est similaire à celui observé chez l'adulte avec néanmoins quelques éléments suggérant une augmentation des effets indésirables hépatobiliaires.

8.5.2 Données issues de l'étude VER001 et VER002-12

Le laboratoire a également fourni les effets indésirables rapportés au cours de deux autres études cliniques portant sur des sujets pédiatriques ayant reçu de l'anidulafungine : étude VER001 (étude de l'université de Duke) et étude VER002-12.

Ces données n'ont pas mis en évidence un nouveau signal de tolérance par rapport au profil déjà observé dans la population adulte et pédiatrique de plus de 1 mois. Toutefois, des mises en garde spécifiques ont été ajoutées à la rubrique 4.4 du RCP en particulier concernant les effets hépatiques, réactions anaphylactiques, réactions liées à la perfusion et teneur en fructose et en sodium.

8.5.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

ECALTA (anidulafungine) fait l'objet d'un PGR mis à jour en date du 15 octobre 2018 (cf. ci-dessous). Il convient de souligner que l'insuffisance hépatique et autres toxicités graves chez les nouveau-nés de moins de 1 mois représentent des risques importants potentiels.

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Insuffisance hépatique et autres toxicités graves chez les nouveau-nés de moins de 1 mois.
Informations manquantes	Aucune

8.5.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues du dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance PSUR couvrant la période du 1^{er} février 2014 au 31 janvier 2017. Durant la période de notification, aucune nouvelle information de sécurité d'emploi contribuant significativement au profil de risque de l'anidulafungine n'a été identifiée.

8.5.5 Données issues du RCP

« Le traitement par ECALTA chez les nouveau-nés (âge < 1 mois) n'est pas recommandé. Le traitement des nouveau-nés nécessite de tenir compte de l'ampleur de la candidose disséminée, y compris dans le système nerveux central (SNC) ; les modèles infectieux non cliniques indiquent que des doses plus élevées d'anidulafungine sont nécessaires pour obtenir une pénétration adéquate dans le SNC (voir rubrique 5.3 du RCP), ce qui entraîne des doses plus élevées de polysorbate 80, un excipient présent dans la formulation. Des doses élevées de polysorbates ont été associées à des toxicités menaçant potentiellement le pronostic vital chez les nouveau-nés, tel que cela a été rapporté dans la littérature.

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'efficacité et la sécurité de doses d'anidulafungine supérieures à celles recommandées dans la rubrique 4.2 du RCP.

Effets hépatiques

Des élévations des enzymes hépatiques ont été observées chez des volontaires sains et des patients traités par l'anidulafungine. Des anomalies hépatiques cliniquement significatives ont été observées chez certains patients présentant des pathologies sous-jacentes graves qui recevaient de façon concomitante plusieurs médicaments avec l'anidulafungine. Les cas de dysfonctionnement hépatique significatif, d'hépatite et d'insuffisance hépatique ont été peu fréquents dans les essais cliniques. Il convient de surveiller les patients qui présentent une élévation des enzymes hépatiques pendant le traitement par l'anidulafungine pour détecter une détérioration de la fonction hépatique et évaluer le bénéfice/risque de la poursuite du traitement par l'anidulafungine.

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques, y compris un choc, ont été rapportées avec l'utilisation d'anidulafungine. Si de telles réactions surviennent, l'anidulafungine doit être arrêtée et un traitement approprié doit être administré.

Réactions liées à la perfusion

Des événements indésirables liés à la perfusion ont été rapportés avec l'anidulafungine, notamment rash, urticaire, bouffées vasomotrices, prurit, dyspnée, bronchospasme et hypotension. Les événements indésirables liés à la perfusion sont peu fréquents lorsque la vitesse de la perfusion d'anidulafungine n'excède pas 1,1 mg/minute (voir rubrique 4.8 du RCP).

Une exacerbation des réactions liées à la perfusion en cas de co-administration avec des produits anesthésiques a été observée dans une étude non clinique (chez le rat) (voir rubrique 5.3 du RCP). La pertinence clinique de cette exacerbation n'est pas connue. Néanmoins en cas d'administration concomitante d'anidulafungine et de produits anesthésiques, il convient d'être prudent.

Teneur en fructose

ECALTA contient du fructose.

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament sauf en cas de nécessité uniquement.

Les bébés et jeunes enfants (de moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir encore été diagnostiqués avec une IHF. Les médicaments (contenant du fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent engager le pronostic vital et ne doivent pas être administrés dans cette population, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative.

L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.

Teneur en sodium

ECALTA contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon. Les patients suivant un régime hyposodé peuvent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

ECALTA peut être dilué avec des solutions contenant du sodium (voir rubrique 6.6 du RCP) et ceci doit être pris en compte par rapport à la quantité totale de sodium provenant de toutes les sources qui seront administrées au patient. »

08.6 Résumé & discussion

ECALTA (anidulafungine) dispose d'une AMM dans le traitement des candidoses invasives chez les patients adultes mais cet antifongique n'est actuellement remboursable que chez l'adulte non neutropénique. Dans son avis du 30 novembre 2016¹⁷, la CT avait considéré que ECALTA (anidulafungine) n'a pas de place dans le traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques compte tenu du niveau de preuve des données inférieur à celui des deux autres échinocandines (caspofungine et micafungine) et en l'absence d'étude comparative versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale.

Le présent dossier concerne la demande d'inscription dans l'extension d'indication de ECALTA (anidulafungine) chez les enfants de 1 mois à 18 ans.

Aucune étude comparative n'a été réalisée chez les enfants de 1 mois à 18 ans. A noter que, dans le cadre de l'AMM et conformément aux recommandations européennes, aucune étude d'efficacité n'était requise dans cette tranche d'âge pédiatrique dans la mesure où l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique.

Aussi, l'extension d'indication de ECALTA (anidulafungine) chez les enfants de 1 mois à 18 ans repose sur les résultats d'une étude descriptive de phase IIIb, non comparative, multicentrique, portant sur un nombre limité de patients âgés de 1 mois à 18 ans et ayant permis de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui de l'adulte et d'évaluer la tolérance et l'efficacité. Cette demande repose également sur des études évaluant la pharmacocinétique de l'anidulafungine en population pédiatrique.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'efficacité de ECALTA (anidulafungine) chez l'enfant de 1 mois à 18 ans repose sur l'extrapolation des données de l'adulte ainsi que sur une étude de phase IIIb ayant évalué la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité (critère de jugement secondaire) de ECALTA (anidulafungine) chez 70 patients pédiatriques âgés de 1 mois à 18 ans. Tous les patients inclus étaient à haut risque de candidémie ou avec un diagnostic de candidose invasive à *Candida ssp*.

Dans la population en intention de traiter modifiée, 45 des 64 patients (70,3%) traités par anidulafungine ont eu une réponse globale au traitement favorable (réponse clinique et microbiologique) à la fin du traitement IV. Cependant, seulement 11 patients neutropéniques ont été inclus dans l'essai clinique et la réponse dans cette sous-population semble être moindre (7/11 patients ; 63,6%) comparée aux patients non neutropéniques (34/43 patients ; 79,1%).

On ne dispose pas de données démonstratives sur l'impact du traitement par ECALTA sur la qualité de vie des enfants et adolescents.

► Tolérance

Les événements indésirables rapportés étaient ceux attendus avec l'anidulafungine, avec notamment une augmentation des enzymes hépatiques, mais plus accrue chez les patients pédiatriques (7 à 10%) que chez les adultes (2%).

Dix décès ont été rapportés au cours de l'étude clinique mais aucun de ces décès n'a été attribué à l'anidulafungine.

Ces données n'ont pas mis en évidence un nouveau signal de tolérance par rapport au profil déjà observé dans la population adulte.

► Discussion

Au total, les données cliniques d'ECALTA (anidulafungine) spécifiquement recueillies chez les enfants de 1 mois à 18 ans sont très limitées (étude descriptive portant sur un très faible effectif).

Le profil d'efficacité et de tolérance a principalement été extrapolé de l'adulte sur la base des données de pharmacocinétique.

A noter que ECALTA (anidulafungine) n'a pas été évaluée chez les patients présentant une endocardite, une ostéomyélite ou une méningite à *Candida*.

¹⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14766_ECALTA_PIC_EI_Avis2_CT14766.pdf

Bien que limitées, les données disponibles suggèrent que le profil de tolérance chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à 18 ans atteints de candidoses invasives est similaire à celui observé chez l'adulte avec néanmoins des incertitudes en particulier concernant les troubles hépatobiliaires. En l'absence d'étude comparative, notamment versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale, ces données disponibles, limitées et descriptives, ne permettent pas de situer l'anidulafungine par rapport aux autres antifongiques possédant une AMM dans la population pédiatrique ; cela étant déjà le cas chez l'adulte.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant âgé de 1 mois à 18 ans, et sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, ECALTA (anidulafungine) pourrait apporter une réponse partielle au besoin médical identifié mais dont l'impact sur la réduction de la morbi-mortalité et la qualité de vie reste à démontrer en l'absence d'étude comparative versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

Par ailleurs, les données encore plus limitées chez les patients neutropéniques (seulement 11 patients pédiatriques inclus dans l'essai) ne permettent pas de statuer sur l'intérêt de l'anidulafungine dans cette population ; cela étant déjà le cas chez l'adulte.

08.7 Programme d'études

Le laboratoire informe qu'aucune nouvelle étude concernant les populations adultes et pédiatriques n'est prévue à ce jour.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Trois classes d'antifongiques sont actuellement disponibles pour le traitement des candidoses invasives : les polyènes (amphotéricine B conventionnelle et liposomale), les azolés (fluconazole, posaconazole et voriconazole) et les échinocandines.

Selon les recommandations françaises du COMAI 2018¹⁸, ECN Pilly 2020¹⁹ et HAS 2017²⁰ :

La durée totale de traitement d'une candidémie est de 14 jours après négativation des hémocultures en l'absence de localisation secondaire septique. Afin de surveiller un éventuel envahissement des organes profonds, il est recommandé d'effectuer une échographie transthoracique et un fond d'œil systématique pour les patients non neutropéniques et de contrôler les hémocultures sous traitement jusqu'à négativation. Le choix de la molécule et de la stratégie thérapeutique sont guidés par la forme clinique de CI (dissémination aux organes profonds), de l'âge et du terrain du patient, de l'espèce identifiée et de la présence de dispositifs médicaux invasifs. Il est également recommandé de retirer précocement un cathéter veineux central (CVC) ou tout autre matériel implantable.

► Traitement probabiliste :

Le traitement probabiliste d'une candidémie repose sur une échinocandine intravasculaire (caspofungine, micafungine), traitement fongicide actif sur la quasi-totalité des espèces de *Candida*. Le traitement sera secondairement adapté aux résultats mycologiques, notamment un relais oral par fluconazole est recommandé si la souche est sensible.

¹⁸COMAI de l'AP-HP, Recommandations sur le bon usage des antifongiques (Décembre 2018) <http://ageps.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/68/files/2019/01/Recommandations-sur-le-bon-usage-des-antifongiques-dec-2018.pdf>

¹⁹ ECN Pilly 2020 – UE 6 N°154 – Bactériémie et fongémie de l'adulte et de l'enfant

²⁰ HAS Octobre 2017 - Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic des candidoses invasives.

- ▶ Après identification du germe :
- En traitement des candidémies de l'enfant non neutropénique, le traitement initial repose sur une échinocandine IV (caspofungine 70mg/m² puis 50mg/m² x1/j ou micafungine²¹ 2-4 mg/kg/jour). L'alternative de choix repose sur le fluconazole (12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg x 1/j).
- En traitement des candidémies de l'enfant neutropénique, le traitement initial repose sur une échinocandine IV (caspofungine 70mg/m² puis 50mg/m² x1/j ou micafungine 2-4 mg/kg/jour). L'alternative de choix repose sur l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg x1/j).
- En traitement des infections intra-abdominales à *Candida*, le traitement initial repose sur le fluconazole en cas de péritonite liée aux soins sauf si épidémiologie locale, colonisation connue à *Candida sp* fluconazole-R, choc septique ou prise d'azolés dans les 3 mois. En cas de contre-indication au fluconazole, le traitement de seconde ligne repose sur une échinocandine (caspofungine 70mg/m² puis 50mg/m² x1/j ou micafungine 2-4 mg/kg/jour).
- En traitement des infections urinaires à *Candida*, le traitement de première ligne est le fluconazole (10-12mg/kg/j chez l'enfant) ou l'amphotéricine B désoxycholate en cas de souche résistance au fluconazole.
- En traitement des candidoses hépatospléniques, le traitement de première intention est le fluconazole si l'espèce est sensible. Une échinocandine (caspofungine ou micafungine) ou l'amphotéricine B liposomale est recommandée en seconde ligne.
- En traitement des endocardites à *Candida*, le traitement initial repose sur de l'amphotéricine B liposomale associé au flucytosine ou à une forte dose d'échinocandine (caspofungine ou micafungine) associée au flucytosine pendant 4 à 6 semaines.

Selon les recommandations américaines IDSA de 2016²², les trois échinocandines sont le traitement curatif de première intention des candidoses invasives chez les patients neutropéniques (recommandation forte, niveau de preuve « modéré »). L'IDSA ne privilégie pas une échinocandine plutôt qu'une autre.

Pour rappel chez l'adulte (selon les avis précédents de la CT²³) :

- Chez les patients adultes non neutropéniques, dans la majorité des cas, le fluconazole reste le traitement de référence, ECALTA représente alors une alternative comme les autres échinocandines.
- Chez les patients adultes neutropéniques : ECALTA n'a pas de place dans le traitement des candidoses invasives.

Place dans la stratégie thérapeutique d'ECALTA (anidulafungine) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion :

Chez les patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans, dans la majorité des cas, le fluconazole reste le traitement de référence. ECALTA (anidulafungine) constitue un moyen thérapeutique supplémentaire au regard des autres thérapies disponibles chez les patients pédiatriques dès l'âge de 1 mois non neutropéniques atteints de candidoses invasives.

Chez les patients neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans, comme chez l'adulte neutropénique, ECALTA (anidulafungine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en raison du faible niveau de preuve d'efficacité au regard des alternatives disponibles.

²¹ La micafungine (MYCAMINE) est une alternative sur la base de la démonstration d'une efficacité clinique non-inférieure à la caspofungine et à l'amphotéricine B liposomale. Cependant, compte tenu des réserves sur la tolérance et conformément au libellé d'AMM, MYCAMINE ne doit être utilisé que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée (Cf. avis de la Commission de la transparence du 12//11/2008 relatif à MYCAMINE).

²² Pappas PG et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 ;62(4):e1-50.

²³ Avis du 30 novembre 2016 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14766_ECALTA_PIC_EI_Avis2_CT14766.pdf); avis du 8 septembre 2010 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-10/ecalta_-_ct-7773.pdf) et avis du 16 avril 2008 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5315_ecalta_.pdf)

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Les candidoses invasives survenant chez les enfants sont des situations cliniques graves engageant le pronostic vital immédiatement ou par suite de leurs complications.

► ECALTA (anidulafungine) entre dans le cadre d'un médicament à visée curative.

► Dans la population pédiatrique (à partir de l'âge d'un mois), le rapport efficacité/effets indésirables de cet antifongique chez l'enfant :

- non neutropénique est important par extrapolation aux données disponibles chez l'adulte non neutropénique ;
- neutropénique est mal établi, comme chez les patients adultes neutropéniques.

► Il existe des alternatives à cette spécialité chez l'enfant notamment une autre échinocandine indiquée également chez l'enfant à partir de 1 mois et les autres antifongiques indiqués dans le traitement curatif des candidoses invasives pédiatriques.

► ECALTA (anidulafungine) est un traitement de première intention de la candidose invasive pédiatrique (dès l'âge de 1 mois) uniquement chez les patients non neutropéniques. Chez les patients neutropéniques, ECALTA (anidulafungine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rubrique 09. Place dans la stratégie).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des candidoses invasives pédiatriques engageant le pronostic vital,
- de sa faible incidence en pédiatrie,
- du besoin médical de disposer d'une diversification de l'arsenal thérapeutique fongique pouvant être utilisé dans la population pédiatrique, particulièrement en cas d'intolérance ou de résistance,
- des données disponibles suggérant que ECALTA (anidulafungine) pourrait apporter une réponse partielle au besoin médical identifié chez les patients non neutropéniques en raison de profil d'efficacité et de tolérance , mais dont l'impact sur la réduction de la morbi-mortalité et la qualité de vie reste à démontrer en l'absence d'étude comparative versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

ECALTA (anidulafungine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ECALTA (anidulafungine) dans le traitement des candidoses invasives est :

- **important chez les patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans.**
- **insuffisant chez les patients neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des candidoses invasives chez les patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Traitement des candidoses invasives chez les patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans

Compte tenu :

- **des données disponibles chez l'adulte démontrant une différence de quantité d'effet modeste par rapport au fluconazole essentiellement chez des patients non neutropéniques ayant des infections à *Candida albicans*,**
- **des données limitées disponibles (étude de phase IIIb) chez les enfants, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance similaire à celui décrit chez l'adulte, mais avec une fréquence plus élevée d'événements indésirables hépatiques (augmentation des transaminases chez 7 à 10% des enfants versus 2% chez les adultes),**
- **de l'absence d'étude comparative versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale,**

comme chez l'adulte, la spécialité ECALTA (anidulafungine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités à base de fluconazole (ASMR V) dans la prise en charge des patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans.

10.2.2 Traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans

Sans objet.

010.3 Population cible

La population cible d'ECALTA (anidulafungine) dans cette nouvelle indication pédiatrique est restreinte aux enfants non neutropéniques atteints de candidoses invasives, âgés de 1 mois à 18 ans.

En faisant l'hypothèse que la prise en charge des candidémies pédiatriques est stable, le nombre de patients avec cette indication peut être approché à l'aide des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie.

Selon une estimation réalisée à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par Bitar *et al*²⁴, l'incidence des candidémies pédiatriques en France métropolitaine entre 2001 et 2010 est de 0,5 /100 000 chez les enfants âgés de 29 jours à 9 ans et de 0,3/100 000 chez les enfants âgés de 10 à 19 ans.

Après extrapolation à la population française en 2021 (11,9 millions de personnes âgées de moins de 15 ans et 4,1 millions de personnes âgées entre 15 et 19 ans selon les données de l'INSEE²⁵), et malgré les limites de cette estimation, le nombre de patients de moins de 18 ans atteints de candidémies peut être estimé à environ 70 patients par an entre 2001 et 2010.

A noter que la population cible de ECALTA (anidulafungine) dans cette extension d'indication est restreinte au traitement des candidoses invasives chez les patients non neutropéniques. Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser cette population, mais celle-ci est vraisemblablement très faible. A titre indicatif, sur les données de l'Île de France pendant la

²⁴ Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances Dounia Bitar¹, Olivier Lortholary^{2,3}, Françoise Dromer², Bruno Coignard¹, Didier Che – 16 avril 2013

²⁵ Données démographiques de l'Institut national de la statistique et des études économiques. Population par sexe et groupe d'âges – Données annuelles 2021. Disponibles sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>

période 2002-2010²⁶, les patients adultes non neutropéniques (assimilés aux patients sans pathologie maligne) représentaient environ 50% des candidémies. Par extrapolation, environ 35 enfants et adolescents non neutropéniques seraient atteints de candidémies.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser le nombre d'enfants atteints d'autres formes cliniques de candidoses invasives.

Chez l'enfant et l'adolescent non neutropénique âgé de 1 mois à 18 ans, la population cible d'ECALTA (anidulafungine) est estimée à moins de 50 patients par an. Aussi, la population cible dans cette nouvelle indication pédiatrique (enfants de 1 mois à 18 ans non neutropéniques) ne devrait pas modifier sensiblement la population cible globale d'ECALTA (anidulafungine), déjà très restreinte en pédiatrie.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁶ Renaudat C, Sitbon K, Ollivier MD et al. Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010). BEH 2013;125-8

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 11 février 2021 Date d'examen et d'adoption : 2 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation Concernée	<u>ECALTA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 30 ml (CIP :34009 395 983 21)
Demandeur	PFIZER
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 20 septembre 2007 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : 26 août 2014 et 3 juin 2020 (extension d'indication pédiatrique)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH)
Code ATC	J02AX06 Anidulafungine

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire